

PCT
 WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
 Internationales Büro
 INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
 INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)



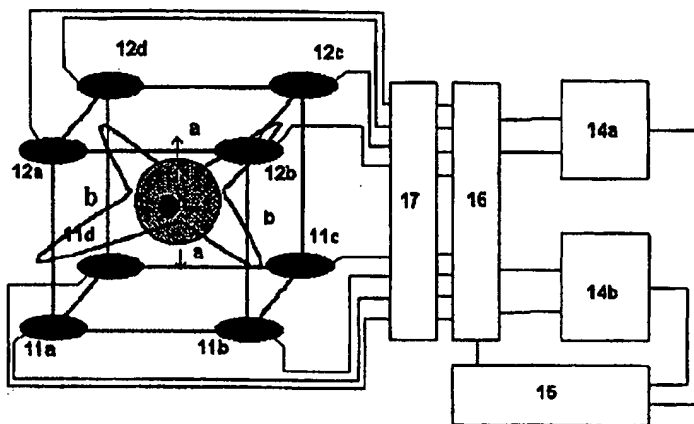
(51) Internationale Patentklassifikation ⁶ : G01N 1/28	A2	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 98/28604 (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 2. Juli 1998 (02.07.98)
(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP97/07001 (22) Internationales Anmeldedatum: 12. Dezember 1997 (12.12.97) (30) Prioritätsdaten: 196 53 661.8 20. Dezember 1996 (20.12.96) DE (71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): EVOTEC BIOSYSTEMS GMBH [DE/DE]; Grandweg 64, D-22529 Hamburg (DE). (72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): FUHR, Günter [DE/DE]; Berliner Strasse 28A, D-13127 Berlin (DE). (74) Anwälte: HERTZ, Oliver usw.; Briener Strasse 52, D-80333 München (DE).	(81) Bestimmungsstaaten: JP, US, europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE). Veröffentlicht <i>Ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu veröffentlichen nach Erhalt des Berichts.</i>	

1799771.9

10 EP

(54) Title: METHOD AND DEVICE FOR MICRO PARTICLE POSITIONING IN FIELD CAGES

(54) Bezeichnung: VERFAHREN UND VORRICHTUNG ZUR MIKROPARTIKELPOSITIONIERUNG IN FELDKÄFIGEN



(57) Abstract

The invention relates to a method for positioning or controlling the movement of an object in a multi-electrode array to form a field cage. According to said method, base potentials are modulated by control potentials in order to control the electrodes, whereby the position of the object in the field cage varies according to a given position or trajectory. The invention also relates to a device for arranging objects in set positions in a multi-electrode array. Said device comprises switching means enabling base potentials provided by generator systems to be modulated according to given control potentials.

BEST AVAILABLE COPY

(57) Zusammenfassung

Bei einem Verfahren zur Positionierung oder Steuerung der Bewegung eines Objekts in einer Mehrelektrodenanordnung zur Bildung eines Feldkäfigs werden die Grundpotentiale zur Ansteuerung der Elektroden derart mit Steuerpotentialen moduliert, daß sich die Objektposition im Feldkäfig in Bezug auf eine vorbestimmte Position oder Bahn ändert. Eine Vorrichtung zur Anordnung von Objekten an vorbestimmten Positionen in einer Mehrelektrodenanordnung besitzt Schaltmittel, mit denen Grundpotentiale, die von Generatormitteln geliefert werden, entsprechend vorbestimmten Steuerpotentialen modulierbar sind.

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
AT	Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
AU	Australien	GA	Gabun	LV	Lettland	SZ	Swasiland
AZ	Aserbaidshan	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland			TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	ML	Mali	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	IE	Irland	MN	Mongolei	UA	Ukraine
BR	Brasilien	IL	Israel	MR	Mauretanien	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Island	MW	Malawi	US	Vereinigte Staaten von Amerika
CA	Kanada	IT	Italien	MX	Mexiko		
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NE	Niger	UZ	Usbekistan
CG	Kongo	KE	Kenia	NL	Niederlande	VN	Vietnam
CH	Schweiz	KG	Kirgisistan	NO	Norwegen	YU	Jugoslawien
CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	NZ	Neuseeland	ZW	Zimbabwe
CM	Kamerun			PL	Polen		
CN	China	KR	Republik Korea	PT	Portugal		
CU	Kuba	KZ	Kasachstan	RO	Rumänien		
CZ	Tschechische Republik	LC	St. Lucia	RU	Russische Föderation		
DE	Deutschland	LI	Liechtenstein	SD	Sudan		
DK	Dänemark	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
EE	Estland	LR	Liberia	SG	Singapur		

Verfahren und Vorrichtung zur Mikropartikelpositionierung
in Feldkäfigen

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Steuerung der Position bzw. Bewegung von Objekten in Feldkäfigen und eine Vorrichtung zur Durchführung des Verfahrens.

Bei zahlreichen biologischen, medizinischen, pharmakologischen oder physikalisch- bzw. chemisch-technischen Prozessen besteht ein Interesse daran, mikroskopisch kleine Teilchen, insbesondere biologische Zellen oder Bestandteile von diesen, Latexpartikeln oder andere Microbeads, möglichst positions- genau zu halten oder entlang einer bestimmten Bahn zu führen. Eine bekannte Technik zur Halterung biologischer Zellen besteht im Aufwachsen der Zellen auf einem festen Substrat, das dann mit der geforderten Genauigkeit z.B. in Bezug auf ein Meßmittel eingestellt werden kann. Der Nachteil dieser Technik besteht in der Bildung eines mechanischen Kontakts mit der Substratoberfläche und der generell schwierigen Trennung der Verbindung z.B. nach Durchführung einer Messung. Außerdem ist diese Technik auf die Halterung von Objekten beschränkt und nicht zur Führung entlang vorbestimmter Bahnen geeignet.

Es ist ferner bekannt, Objekte in freien Flüssigkeiten mit optischen Mitteln zu positionieren. Mit einem sogenannten Laserstrahl-Tweezer ist es möglich, Partikel in freien Lösungen in mikrometergenauen Positionen zu halten oder in vorbestimmter Weise zu verschieben (s. A. Ashkin et al. "Observation of a single-beam gradient force optical trap for dielectric particles" in: Optics Lett., 11, 288 (1986)). Dieses sogenannte optische Trapping ist nachteilig, da das Teilchen innerhalb des halternden Laserstrahls thermischen Stößen ausgesetzt ist und somit statistisch geringfügigen

Positionsschwankungen unterliegt. Außerdem sind optische Messungen am gehaltenen Teilchen wegen der Interferenz mit dem halternden Laserstrahl nur eingeschränkt möglich. Letztere Beschränkung wird bei der Manipulierung von Teilchen in elektrischen Mikrofeldkäfigen vermieden, in denen die Objekte über Polarisationskräfte gehalten oder bewegt werden können (s. G. Fuhr et al., "Radio-frequency microtools for particle and live cell manipulation" in: Naturwissenschaften 81, 528 (1994)). Allerdings treten auch hier thermisch bedingte Positionsschwankungen der gehaltenen oder bewegten Teilchen auf, wodurch hochauflösende oder hochempfindliche Messungen, wie z.B. Verfahren der Korrelationsspektroskopie (s. M. Eigen et al. "Sorting single molecules, application to diagnostics and evolutionary biotechnology" in Proc. nat. Acad. Sci. USA 91, 5740 (1994)), erschwert oder ganz verhindert werden.

Es ist bekannt, das zu halternde Teilchen in der gewünschten Position in Schwingung zu versetzen, um orts aufgelöste Messungen unter verminderter Störung durch thermische Stöße zu ermöglichen. Für diesen Zweck wird das gehaltene Teilchen in der gewünschten Position mittels Schall (insbesondere Ultraschall) oder mittels periodischer Lösungsbewegungen in Schwingung versetzt, so daß eine bestimmte periodische Bewegung am Ort der gewünschten Position erfolgt. Das entsprechend modulierte Meßsignal besitzt ein verbessertes Signal-Rausch-Verhalten.

Diese Vibrationstechnik hat jedoch die folgenden Nachteile. Die Kräfte zur Ausbildung der Schwingung wirken indirekt über die Umgebungsflüssigkeit auf das gehaltene Teilchen. Damit wird nicht nur das Teilchen, sondern auch die Umgebungsflüssigkeit bewegt, wodurch die Reproduzierbarkeit der Teilchenpositionierung vermindert ist. Ferner können bei dieser indirekten Krafteinwirkung unerwünschte und schwer kontrollierbare Drehbewegungen auftreten. Bestimmte Anwendungen, bei denen eine Umgebungsflüssigkeitsbewegung unerwünscht sind, sind nicht realisierbar. Schließlich kann am gehaltenen Teilchen

mechanischer Streß auftreten, der insbesondere bei biologischen lebenden Objekten problematisch ist.

Mit den bekannten Techniken ist es nicht möglich, die Positionierung eines Teilchens entlang einer gewünschten Teilchenbahn zu beeinflussen. Es besteht jedoch auch ein Bedarf an über die o.a. Vibrationstechnik hinausgehenden Bewegungssteuerungen.

Aufgabe der Erfindung ist es daher, ein verbessertes Verfahren zur Positionierung von Objekten mit elektrischen Feldkäfigen und eine Vorrichtung zur Durchführung des Verfahrens bereitzustellen, mit denen die Einsatzmöglichkeiten der genannten Vibrationstechnik erweitert und neue Steuerungsmöglichkeiten geschaffen werden können.

Diese Aufgabe wird durch ein Verfahren mit den Merkmalen gemäß Patentanspruch 1 und eine Vorrichtung mit den Merkmalen gemäß Patentanspruch 9 gelöst. Vorteilhafte Formen der Erfindung ergeben sich aus den abhängigen Ansprüchen.

Der Erfindung liegt die Idee zugrunde, bei der Positionierung mit Schwingungsüberlagerung oder bei anderen Bewegungssteuerungen vom Einsatz der mittelbar über die Flüssigkeitsbewegung vermittelten Kräfte abzugehen und stattdessen das Objekt unter Wirkung von Kräften aperiodisch oder periodisch zu bewegen, die direkt auf das gehaltene Objekt, nicht jedoch auf die Umgebungsflüssigkeit (Suspension, Lösung) wirken. Hierzu werden elektrische Potentiale an Elektroden einer Mehrelektrodenanordnung zur Bildung eines offenen oder geschlossenen Feldkäfigs mit derartigen Steuerpotentialen überlagert, daß sich die Position des Feldminimums, in dem sich das jeweilige Objekt befindet, in Bezug auf die gewünschte Objektposition ändert. Die gewünschte Objektposition kann entweder ein bestimmter Ort innerhalb eines geschlossenen Feldkäfigs oder eine Bahn innerhalb eines offenen Feldkäfigs (Kanalstruktur oder dgl.) sein. Eine periodische Positionsänderung bedeutet, daß das gehaltene Teilchen periodisch auf einer Bahn um die

gewünschte, vorbestimmte Objektposition geführt wird. Die Form dieser überlagerten Bewegungsbahn ist beliebig wählbar und kann eine oszillatorische Bewegung in Bezug auf eine, zwei oder drei Raumachsen, kreisförmige, elliptische, im wesentlichen rechteckige oder auch kompliziertere Bahnen umfassen. Das Zeitmuster der räumlich periodischen Bewegung kann selbst eine periodische Modulation aufweisen. Eine aperiodische Positionsänderung bedeutet, daß das gehaltete Teilchen auf einer bestimmten Bahn von einer vorbestimmten Objektposition weggeführt wird.

Falls die gewünschte Objektposition durch eine Bahn innerhalb eines offenen Feldkäfigs gebildet wird, so kann die Bewegung des Objekts entlang der gewünschten Bahn entweder unter geeignet gewählter Ansteuerung der Elektroden mit Grundpotentialen und/oder durch eine Flüssigkeitsströmung erfolgen.

Eine erfindungsgemäße Vorrichtung besitzt eine Elektrodenanordnung, die mit einer Kombination von HF-Generatoren und einem Schaltmittel ansteuerbar sind. Das Schaltmittel ist dazu eingerichtet, das Potential (sog. Grundpotential) einer oder mehrerer Elektroden mit einem Steuerpotential zu überlagern, so daß sich die Amplitude, die Frequenz und/oder die Phasenlage des sich ergebenden Gesamtpotentials verändert.

Mit der Erfindung können die folgenden Vorteile insbesondere bei der Positionierung von Objekten, die in Feldkäfigen mit Umhüllungsflüssigkeiten frei getragen werden, erzielt werden.

Die Positionierung bzw. Bewegung der Objekte erfolgt ohne mechanische Berührung. Die Objekte werden keinem störenden mechanischen Streß ausgesetzt, so daß insbesondere lebende biologische Zellen oder dgl. nicht geschädigt werden. Es gibt keinerlei Beschränkung hinsichtlich der weiteren Manipulierung oder Vermessung der gehaltenen Objekte. Es sind insbesondere übliche optische Meßmethoden unter Vermeidung von Interferenz-

problemen einsetzbar. Die Bewegung der Objekte um den gewünschten Ort bzw. die gewünschte Bahn kann in reproduzierbarer Weise, abweichend von harmonischen Oszillationsabläufen komplex gestaltet sein. Die überlagerte Bewegung der Objekte kann in vorbestimmter Weise gesteuert bzw. programmiert werden. Es besteht ein eindeutiger Zusammenhang zwischen der Gestaltung der Steuerpotentiale und den hervorgerufenen Objektbewegungen, so daß keine Rückkopplungskontrolle oder Beobachtung des bewegten Objekts zur Regelung erforderlich sind. Schließlich ist die Erfindung mit beliebigen Elektrodenanordnungen zur Bildung von Feldkäfigen unabhängig von der konkreten Elektrodenform oder -anordnung anwendbar.

Erfindungsgemäße Verfahren und Vorrichtungen können vorzugsweise für die Korrelationspektroskopie, insbesondere zum Nachweis fluoreszierender Moleküle an der Oberfläche von Submikrometer- oder Mikrometer-Teilchen und/oder -Zellen, oder für pharmakologische, medizinisch-diagnostische und/oder evolutions-biotechnologische Anwendungen benutzt werden. Insbesondere können als Nachweisverfahren die Methode der Fluoreszenz-Korrelationsspektroskopie (WO 94/16313) sowie andere, insbesondere konfokale Fluoreszenztechniken, wie in der Offenlegungsschrift WO 96/13744 und der europäischen Patentanmeldung 96116373.0 vorgeschlagen, eingesetzt werden. Die letztgenannte Anmeldung schlägt ein Verfahren zur Analyse von Proben durch wiederholte Messung der Anzahl von Photonen pro definiertem Zeitintervall von elektromagnetischer Strahlung, insbesondere Licht, vor, welche von den Partikeln in der Probe emittiert, gestreut und/oder reflektiert wird, und Bestimmung der Verteilung der Anzahl von Photonen in den jeweiligen Zeitintervallen, wobei die Verteilung der molekularen Helligkeiten der Partikel aus der Verteilung der Anzahl von Photonen bestimmt wird.

Ausführungsformen der Erfindung werden im folgenden unter Bezug auf die beigefügten Zeichnungen erläutert. Es zeigen:

- Fig. 1 eine schematische Perspektivansicht eines dreidimensionalen Feldkäfigs mit einer Blockdarstellung einer Ansteuerschaltung gemäß einer Ausführungsform der Erfindung;
- Fig. 2 eine schematische Perspektivansicht eines offenen Feldkäfigs zur Illustration von erfindungsgemäß modifizierten Teilchenbahnen; und
- Fig. 3 eine schematische Perspektivansicht einer Elektrodenanordnung für zwei benachbarte, offene Feldkäfige.

Die im folgenden unter Bezug auf einzelne Ausführungsbeispiele erläuterten Einzelmerkmale der erfindungsgemäßen Verfahrensweise bzw. der Steuerschaltung sind nicht auf die jeweiligen Ausführungsbeispiele beschränkt. Dem Fachmann ist es vielmehr möglich, anwendungsabhängig Modifikationen der dargestellten Beispiele insbesondere hinsichtlich der Amplituden, Frequenzen und Phasenlage der Grund- und Steuerpotentiale der Elektroden auszuwählen.

Zur Realisierung der erfindungsgemäßen Verfahrensweise werden Elektrodenanordnungen verwendet, wie sie zur Ausbildung von Feldkäfigen insbesondere aus der Mikrosystemtechnik bekannt sind und vorzugsweise mit Methoden der Halbleitertechnologie hergestellt werden. Im Falle zweidimensionaler Elektrodenanordnungen sind die Elektroden auf einer Chipoberfläche mit charakteristischen Größen im nm- bis μm -Bereich gebildet. Dreidimensionale Elektrodenanordnungen können aus zwei planaren, zweidimensionalen Anordnungen bestehen, die unter Verwendung von strukturierten Abstandshaltermitteln zur Bildung von Kanälen, Reservoirs oder anderen durchströmbaren Räumen zusammengefügt sind.

Mikroelektroden (Querschnittsdimension 50 nm bis einige Mikrometer, Länge anwendungsabhängig) werden so mit elektrischen

Grundpotentialen beaufschlagt, daß sich im dem zwischen den Mikroelektroden gebildeten Innenraum ein bestimmtes elektrisches Feld ausbildet. Das Mikrosystem, insbesondere der Innenraum, ist mit der Trägerflüssigkeit gefüllt oder durchströmt. Befindet sich in der Trägerflüssigkeit ein suspendiertes Teilchen (zu haltendes oder zu führendes Objekt), so wird dieses unter Wirkung des elektrischen Feldes polarisiert. Werden die Elektroden mit Hochfrequenzsignalen (MHz-Bereich) angesteuert oder ist die Außenleitfähigkeit (der Trägerflüssigkeit) höher als die mittlere Innenleitfähigkeit des oder der Teilchen, so werden diese von den Elektroden weg in den Innenraum hin zu einem Feldminimum gedrückt. Im Bereich des Feldminimums werden die Teilchen freischwebend in der Trägerflüssigkeit gehalten (geschlossener Feldkäfig). Sind die Elektroden so angeordnet und gesteuert, daß sich ein Potentialwall nur in Bezug auf eine Raumrichtung ausbildet, eine Bewegung der Teilchen jedoch insbesondere unter der Wirkung einer Flüssigkeitsströmung in eine andere Raumrichtung möglich ist, so kann sich das Teilchen im Feldkäfig in eine bestimmte Richtung bewegen (offener Feldkäfig).

Die Grundpotentiale der Elektroden sind so gewählt, daß sich das Teilchen an einer vorbestimmten Position im Feldkäfig befindet. Diese vorbestimmte Position ist der Ort des Feldminimums beim geschlossenen Feldkäfig bzw. die Bahn (Trajektorie) im offenen Feldkäfig. Erfindungsgemäß wird durch periodische und geordnete Überlagerung der Grundpotentiale mit Steuerpotentialen (oder Änderung der Grundpotentiale gemäß den Steuerpotentialen) das tatsächliche Feldminimum von der vorbestimmten Position weg im Raum verschoben. Diese Verschiebung kann mit charakteristischen Zeiten um μs bis min erfolgen. Je nach der Trägheit der Objekte und der Viskosität der Lösung folgen die gehaltenen Teilchen dem Feldminimum und bewegen sich somit auf vorgebbaren Bahnen in Bezug auf die gewünschte Position bzw. Bewegungsbahn.

Die überlagerte Bewegung kann je nach Anzahl der Elektroden und deren Ansteuerung eine einfache Vibration auf einer Raumachse oder eine komplexere Bahn im Raum sein. Die Erfindung erlaubt Bewegungen in allen Richtungen. Erfindungsgemäß ist es insbesondere möglich, zufällige oder unerwünschte Rotationsbewegungen des Teilchens durch Anlegen von Kompensationspotentialen auszugleichen. Die Kompensationspotentiale umfassen in geeigneter Weise rotierende oder sich bewegende elektrische Hochfrequenzfelder.

Die Ansteuerung der Elektroden erfolgt mit HF-Generatoren zur Bereitstellung der Grundpotentiale. Die Ausgangssignale der Generatoren werden periodisch oder aperiodisch (insbesondere in Reaktion auf ein Betätigungssignal, das eine bestimmte Objektposition anzeigt) amplitudengedämpft, phasenverschoben und/oder frequenzverändert. Diese jeweiligen Änderungen bestimmen die jeweiligen Steuerpotentiale, unter deren Wirkung die überlagerte Bewegung der gehaltenen Teilchen erfolgt. Die Modulation der Steuerpotentiale kann in Bezug auf deren Amplitude, deren Phase oder deren Frequenz erfolgen. Es sind aber auch Kombinationen derartiger Modulationen möglich.

Die Elektrodenansteuerung erfolgt über ein schnelles Schaltmittel, insbesondere eine Multiplexeranordnung. Zur Realisierung komplexer Bewegungsmuster ist die Multiplexeranordnung vorzugsweise rechnergesteuert und nach vorgebbaren Programmen regelbar.

Fig. 1 zeigt als Beispiel eine Quadrupolanordnung, bei der acht Elektroden 11a-11d, 12a-12d in Form eines Kubus angeordnet sind. Durch Anlegen hochfrequenter Wechselspannungen an den Elektroden wird in bekannter Weise ein elektrisches Feld mit einem Feldminimum im Schwerpunkt des Kubus gebildet. Die Begrenzungen des Feldkäfigs sind schematisch durch durchgezogene Linien zwischen den Elektroden dargestellt. Im Innenraum der Elektrodenanordnung befindet sich eine Trägerflüssigkeit mit einem suspendierenden dielektrischen Partikel 13

(z.B. ein Latexteilchen von wenigen Mikrometer Durchmesser oder eine biologische Zelle). Das dielektrische Partikel wird so polarisiert, daß negative Influenzladungen zu der jeweils nächsten negativen Elektrode (und umgekehrt) zeigen. Dadurch wird auf dem Partikel ein Oktupol influenziert und das Partikel in das Feldminimum geschoben.

Im rechten Teil von Fig. 1 ist ein Blockschaltbild einer Ansteuerungsschaltung für die Elektroden dargestellt. Die Steuerschaltung umfaßt mindestens einen HF-Generator, der mit einem als schnelles Schaltmittel wirkenden Multiplexerbaustein 16 verbunden ist. Im dargestellten Fall sind zwei HF-Generatoren 14a, 14b vorgesehen. Die Zahl der HF-Generatoren wird anwendungsabhängig danach ausgewählt, ob 2, 3, 4 oder mehr phasen- oder frequenzverschobene Signale zur Elektrodenansteuerung verwendet werden sollen. Zwischen dem Multiplexerbaustein 16 und den Elektroden ist ein Kalibrierglied 17 vorgesehen, das zur schnellen Änderung der Amplitude, der Frequenz und/oder der Phasenlage jedes Potentials mit dem Multiplexerbaustein zusammenwirkt. Der Multiplexerbaustein 16 und das Kalibrierglied 17 sind vorzugsweise mit einem Rechner steuerbar oder in vorbestimmter Weise voreinstellbar. Die Signale der HF-Generatoren 14a, 14b werden mit dem Multiplexerbaustein und dem Kalibrierglied 17 in der unten unter Bezug auf Tabelle 1 erläuterten Weise so aufgespalten, daß zwischen den Elektroden 11a-11d, 12a-12d ein Feldkäfig gebildet wird.

In Tabelle 1 ist die Ansteuerung der Elektroden des Oktupols mit Grundpotentialen einer bestimmten Amplitude (im Bereich von 0,1 V bis 100 V) und einer bestimmten Frequenz (MHz-Bereich) dargestellt. Zur Bildung eines geschlossenen Feldkäfigs unterscheiden sich die Grundpotentiale der einzelnen Elektroden durch die gegenseitige Phasenlage. Es wird ein zweiphasiges Wechselfeld und ein vierphasiges Rotationsfeld ausgebildet, wobei die relative Phasenlage im wesentlichen den in Tabelle 1 dargestellten Werten entspricht.

Das mit einer Elektrodenansteuerung gemäß Tabelle 1 erzeugte Feldminimum im Schwerpunkt des Feldkäfigs wird erfindungsgemäß so bewegt, daß ein sich im Feldminimum befindliches Teilchen z.B. den Bewegungsbahnen (a) oder (b) (s. Fig. 1) folgt. Die Bewegungsbahn (a) ist eine Vibration in einer Raumrichtung (zwei Bewegungsabläufe pro Periode). Die Bewegungsbahn (b) ist eine komplexe, sternförmige Bahn im Feldkäfig (acht Bewegungsabläufe pro Periode). Je nach Ansteuerung der Elektroden lassen sich auch beliebige andere Trajektorien realisieren.

Die genannten Bewegungen des Feldminimums werden erzielt, indem die Grundpotentiale gemäß Tabelle 1 mit Steuerpotentialen überlagert werden, deren Parameter beispielhaft in Tabelle 2 zusammengestellt sind.

Die oberen 6 Zeilen von Tabelle 2 beziehen sich auf die in Fig. 1 gezeigte Bewegungsart (a). Jeweils 2 Zeilen beziehen sich auf die beiden gegenläufigen Bewegungsabläufe 1, 2 der Vibration, wobei die drei Ansteuerungsmöglichkeiten der Beeinflussung der Amplituden, Frequenzen oder Phasenlagen angegeben sind. Die Phasen φ_1, φ_2 bei der dritten Möglichkeit (Zeilen 5, 6) sind beliebig unter Bildung eines festen Differenzwertes ausgewählt. Der Differenzwert beträgt vorzugsweise $\varphi_1 - \varphi_2 = 180^\circ$, es sind jedoch auch andere Differenzwerte möglich. Entsprechendes gilt für die amplituden- und frequenzbezogene Ansteuerung. Die Zeilen 1 und 2 bzw. 3 und 4 zeigen hierzu jeweils Beispielwerte.

Die unteren 8 Zeilen von Tabelle 2 beziehen sich auf die zeitliche Abfolge der 8 Bewegungsabläufe zur Bildung der sternförmigen Bewegungsbahn (b) bei amplitudenbezogener Gestaltung der Steuerpotentiale. Wiederum sind hier die Amplitudenwerte nur beispielhaft angegeben.

Dem Fachmann ist erkennbar, daß sich die erfindungsgemäße Verfahrensweise nicht auf die in Tabelle 2 angegebenen Beispielwerte oder Gestaltungsarten der Steuerpotentiale

beschränkt. Es sind vielmehr auch Mischformen der amplituden-, frequenz- und phasenbezogenen Gestaltungen der Steuerpotentiale möglich. In jedem Fall kommt es darauf an, daß zur Ausbildung einer überlagerten Bewegung in Bezug auf eine gewünschte Objektposition die Steuerpotentiale im Zeitablauf derart gewählt werden, daß ein Feldkäfig mit einem in einer Raumrichtung verminderten Potentialwall gebildet wird, wobei sich die Raumrichtung dieser Feldkäfigschwächung im Zeitablauf periodisch in Bezug auf die gewünschte Objektposition oder -bahn verändert.

Durch die Ansteuerung der Elektrodenanordnung mit Potentialen, die durch die Überlagerung der Grundpotentiale gemäß Tabelle 1 und Steuerpotentiale gemäß Tabelle 2 gebildet werden, wird das Feldminimum im Feldkäfig gemäß Fig. 1 bewegt. Das eingefangene Teilchen wird dieser Bewegung folgen, da es bestrebt ist, eine Position minimaler Energie einzunehmen.

Der in Fig. 1 gezeigte Steuerrechner 15 kann im einfachsten Fall durch einen Multivibrator ersetzt werden, der wechselseitig die Amplituden der oberen Elektrodenebene 12 und der unteren Elektrodenebene 11 halbiert. In diesem Fall wird der Bewegungsablauf (a) erreicht.

Die Steuerpotentiale (Signalmodulationen gemäß Tabelle 2) bzw. die Perioden der überlagerten Bewegungen besitzen charakteristische Zeitkonstanten der Größenordnung Mikrosekunden bis Minuten. Die durch die Feldminimumverlagerung erzielten Bahndurchmesser bzw. Auslenkungen können im Bereich von 50 nm bis einige μm liegen. Abweichend von den Bahnformen (a) und (b) können kompliziertere Bahnformen bei entsprechender Gestaltung der Steuerpotentiale gebildet werden.

In Fig. 2 ist ein Beispiel eines offenen Feldkäfigs dargestellt, der aus einer linearen Folge mehrerer Quadrupole 21a-21d, 22a-22d, 23a-23d, 24a-24d gebildet wird. Die Elektrodenanordnung bildet einen Kanal, in dem mit einer

Flüssigkeitsströmung 26 ein Teilchen 25 geführt wird. Die beispielhaft dargestellten Teilchenbahnen (a) und (b) lassen sich bei geeigneter Ansteuerung der Elektroden vorgeben. In Tabelle 3 ist die Elektrodenansteuerung für die dick durchgezogene Bewegungsbahn (a) angegeben. In einem ersten Schritt (erste Zeile) werden die Elektroden so angesteuert, daß der Feldkäfig im Bereich der Elektroden 21a-d eine Schwächung in die Richtung der Ebene besitzt, die durch die Elektroden 21a und 21b gebildet wird. Hierfür ist das Potential der letzteren Elektroden vermindert. Im zweiten Schritt erfolgt eine Bewegungsumkehr durch Schwächung des Feldkäfigs auf der entgegengesetzten Seite (Reduzierung der Potentiale an den Elektroden 22c, d). Der weitere Ablauf erfolgt entsprechend.

Vorteilhafterweise muß nicht bekannt sein, an welcher Stelle sich ein Partikel befindet. Allein durch die periodische Wiederholung der in Tabelle 3 beispielhaft angegebenen Signalfolgen kann die gewünschte Bewegung erzielt werden. Vorzugsweise erfolgt die Wiederholung mit einer Frequenz, deren Kehrwert etwa $1/10$ der Zeit, die das Teilchen für das Durchlaufen einer Quadupolanordnung benötigt, oder größer ist.

Eine Elektrodenanordnung gemäß Fig. 3 ist zum Ein- bzw. Auskoppeln von Teilchen aus einem Teilchenstrom eingerichtet. Die einzeln oder in Gruppen ansteuerbaren Elektroden 31-36 werden in mehreren Reihen angeordnet und sind von einer freien Suspension durchströmbar. Sie sind in beliebigen Richtungen, vorzugsweise parallel zu den Elektrodenreihen durchströmbar.

Mit Ansteuerprotokollen, die analog zu den oben erläuterten Beispielen gestaltet sind, lassen sich die Bewegungsbahnen (a) und (b) erzielen. Bei Anbringung gefächerter Anschlußmittel (Mehrkanalanschluß) können damit Teilchen separiert und sortiert werden.

Grund- ansteue- rung	Periode Grund- signal	El. 11a	El. 11b	El. 11c	El. 11d	El. 12a	El. 12b	El. 12c	El. 12d
Wechsel- feld	1	0°	180°	0°	180°	180°	0°	180°	0°
	2	180°	0°	180°	0°	0°	180°	0°	180°
Rotat.- feld	1	0°	90°	180°	270°	180°	270°	0°	90°
	2	90°	180°	270°	0°	270°	0°	90°	180°
4 Phasen	3	180°	270°	0°	90°	0°	90°	180°	270°
	4	270°	0°	90°	180°	90°	180°	270°	0°

Tab. 1: Phasenlage ϕ bei Ansteuerung der 8 Elektroden gemäß Figur 1 mit Grundpotentialen zur Bildung eines geschlossenen Feldkäfigs mit einem Feldminimum (Grundeinstellung)

Bahn	Bew.- ablauf	El. 11a	El. 11b	El. 11c	El. 11d	El. 12a	El. 12b	El. 12c	El. 12d
a	1	Ampl. U	Ampl. U	Ampl. U	Ampl. U	Ampl. U/4	Ampl. U/4	Ampl. U/4	Ampl. U/4
	2	Ampl. U/4	Ampl. U/4	Ampl. U/4	Ampl. U/4	Ampl. U	Ampl. U	Ampl. U	Ampl. U
a	1	Frequ. f	Frequ. f	Frequ. f	Frequ. f	Frequ. f/10	Frequ. f/10	Frequ. f/10	Frequ. f/10
	2	Frequ. f/10	Frequ. f/10	Frequ. f/10	Frequ. f/10	Frequ. f	Frequ. f	Frequ. f	Frequ. f
a	1	Phase ϕ_1	Phase ϕ_2	Phase ϕ_1	Phase ϕ_2	Phase ϕ_1	Phase ϕ_1	Phase ϕ_1	Phase ϕ_1
	2	Phase ϕ_2	Phase ϕ_2	Phase ϕ_2	Phase ϕ_2	Phase ϕ_1	Phase ϕ_2	Phase ϕ_1	Phase ϕ_2
b	1	Ampl. U/4	Ampl. U	Ampl. U	Ampl. U	Ampl. U/4	Ampl. U	Ampl. U	Ampl. U
	2	Ampl.U	Ampl.U	Ampl.U	Ampl.U	Ampl.U	Ampl.U	Ampl.U	Ampl.U
	3	Ampl. U	Ampl. U/4	Ampl. U	Ampl. U	Ampl. U	Ampl. U/4	Ampl. U	Ampl. U
	4	Ampl.U	Ampl.U	Ampl.U	Ampl.U	Ampl.U	Ampl.U	Ampl.U	Ampl.U
	5	Ampl. U	Ampl. U	Ampl. U/4	Ampl. U	Ampl. U	Ampl. U	Ampl. U/4	Ampl. U
	6	Ampl.U	Ampl.U	Ampl.U	Ampl.U	Ampl.U	Ampl.U	Ampl.U	Ampl.U
	7	Ampl. U	Ampl. U	Ampl. U	Ampl. U/4	Ampl. U	Ampl. U	Ampl. U	Ampl. U/4
	8	Ampl.U	Ampl.U	Ampl.U	Ampl.U	Ampl.U	Ampl.U	Ampl.U	Ampl.U

Tab. 2: Ansteuerung der Elektroden gemäß Figur 1 zur Erzeugung der Bewegungsbahnen (a) und (b)

		Elektrode 21				Elektrode 22				Elektrode 23				Elektrode 24			
Bahn	Bew abl	a	b	c	d	a	b	c	d	a	b	c	d	a	b	c	d
a	1	U/4	U/4	U	U	U	U	U	U	U	U	U	U	U	U	U	U
	2	U	U	U	U	U	U	U/4	U/4	U	U	U	U	U	U	U	U
	3	U	U	U	U	U	U	U	U	U/4	U/4	U	U	U	U	U	U
	4	U	U	U	U	U	U	U	U	U	U	U	U	U	U	U/4	U/4

Tab. 3: Phasenlage bei der Ansteuerung der acht Elektroden gemäß Figur 1 mit Grundpotentialen zur Bildung eines geschlossenen Feldkäfigs mit einem Feldminimum (Grundeinstellung)

PATENTANSPRÜCHE

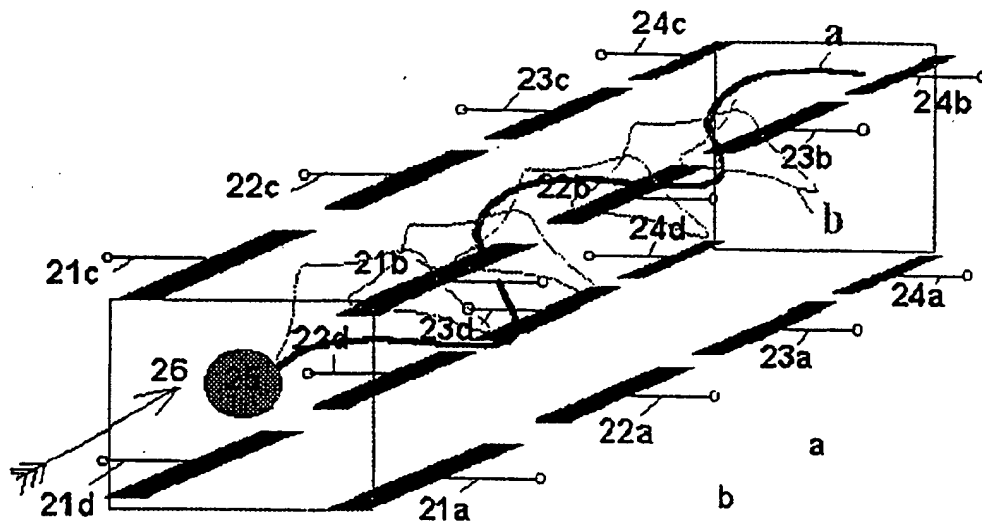
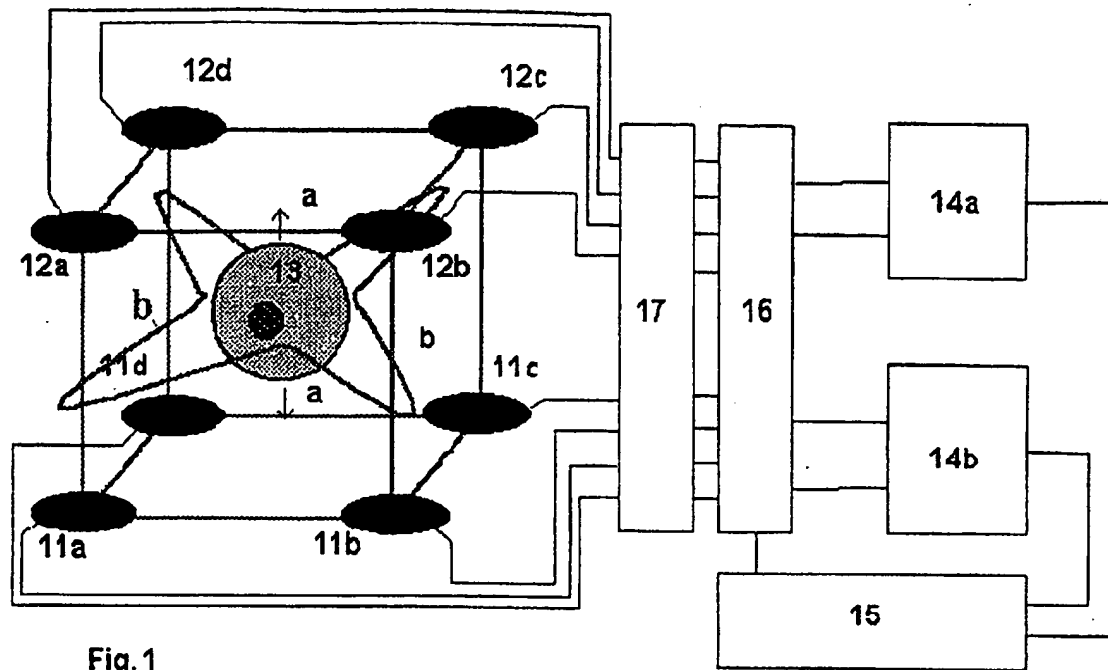
1. Verfahren zur Positionssteuerung mindestens eines Objektes jeweils an vorbestimmten Positionen in einer Elektrodenanordnung mit einer Vielzahl von Elektroden, die zur Bildung eines Feldkäfigs mit mindestens einem Feldminimum mit elektrischen Grundpotentialen beaufschlagt werden, dadurch gekennzeichnet, daß mindestens eines der Grundpotentiale derart mit mindestens einem Steuerpotential moduliert wird, daß sich die Position des Feldminimums, in dem sich das Objekt im Feldkäfig befindet, in Bezug auf die vorbestimmte Position ändert.
2. Verfahren gemäß Anspruch 1, bei der mit den Grundpotentialen ein geschlossener Feldkäfig gebildet wird und die Änderung der Position des Feldminimums zeitlich und räumlich periodisch ist.
3. Verfahren gemäß Anspruch 2, bei dem das Steuerpotential durch Modulationen der Amplituden, der Phasenlage und/oder der Frequenzen der Grundpotentiale gebildet wird.
4. Verfahren gemäß Anspruch 3, bei dem das Feldminimum mit dem Objekt einen geschlossenen Bahnverlauf bildet.
5. Verfahren gemäß einem der Ansprüche 1-4, bei dem die zeitliche Änderung der Position des Feldminimums mit einer charakteristischen Zeit erfolgt, die wesentlich länger als der Kehrwert der Frequenz des Grundpotentials ist.
6. Verfahren gemäß Anspruch 1, bei dem das Grundpotential zur Bildung eines offenen Feldkäfigs eingerichtet ist und die Steuerpotentiale so ausgewählt werden, daß sich das Objekt in Bezug auf eine vorbestimmte Bahn bewegt.

7. Verfahren gemäß einem der Ansprüche 1-5 oder 6, bei dem die Steuerpotentiale Zeitmuster zur periodischen Änderung der Position des Feldminimums durchlaufen.

8. Verfahren gemäß einem der vorhergehenden Ansprüche, bei dem eine Vielzahl von Objekten in einer Elektrodenanordnung positioniert werden.

9. Vorrichtung zur Anordnung mindestens eines Objekts an vorbestimmten Positionen in einer Elektrodenanordnung mit einer Vielzahl von Elektroden zur Bildung eines Feldkäfigs mit mindestens einem Feldminimum, wobei die Elektroden mit Generatormitteln mit elektrischen Grundpotentialen beaufschlagbar sind,
gekennzeichnet durch
Schaltmittel zur Modulation der Grundpotentiale entsprechend vorbestimmten Steuerpotentialen.

10. Vorrichtung gemäß Anspruch 9, bei der die Schaltmittel durch einen Multiplexer zur selektiven Ansteuerung der Elektroden gebildet werden.



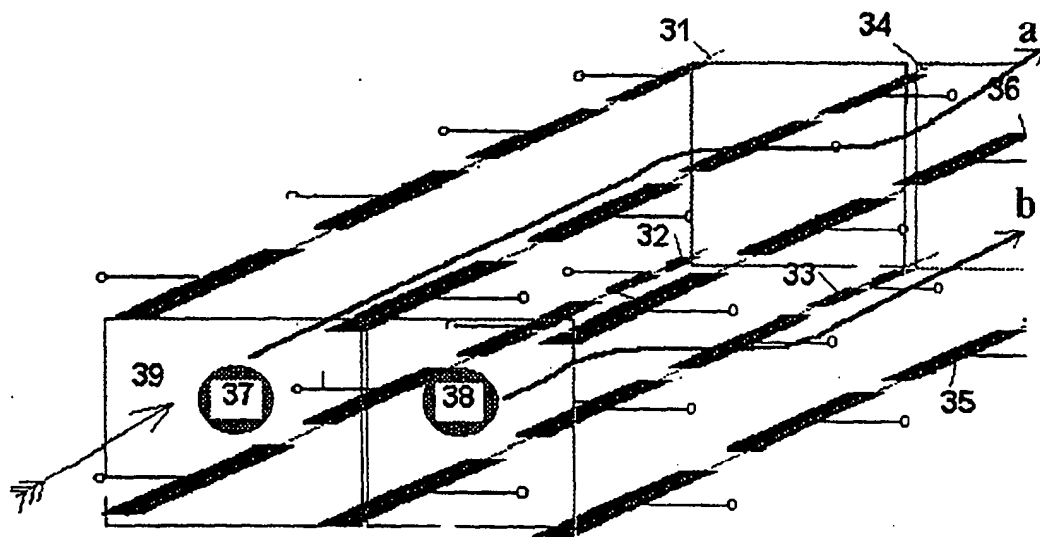


Fig. 3

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

☒ **BLACK BORDERS**

☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**

☐ **FADED TEXT OR DRAWING**

☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**

☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**

☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**

☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**

☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**

☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**

☐ **OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.